

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Sechsfeldertafel in Kombination mit einer Intention-to-Diagnose
Herangehensweise zur Beurteilung der klinischen Wertigkeit
diagnostischer Tests:
Metaanalytische Beurteilung von Studien zur CT Koronarangiografie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georg Michael Schütz

aus Braunschweig

Datum der Promotion: 25. Oktober 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt in Deutsch und Englisch.....	1
2	Ausführliche Anteilserklärung/eidesstattliche Versicherung.....	3
3	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)	4
4	Druckexemplar der ausgewählten Publikation	5
5	Lebenslauf.....	16
6	Komplette Publikationsliste.....	18
7	Danksagung	20

1 Abstrakt in Deutsch und Englisch

Abstract (English):

Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies

Objective: To determine whether a 3x2 table, using an intention to diagnose approach, is better than the "classic" 2x2 table at handling transparent reporting and non-evaluable results, when assessing the accuracy of a diagnostic test.

Design: Based on a systematic search for diagnostic accuracy studies of coronary computed tomography (CT) angiography, full texts of relevant studies were evaluated to determine whether they could calculate an alternative 3x2 table. To quantify an overall effect, we pooled diagnostic accuracy values according to a meta-analytical approach.

Data sources: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), and ISI Web of Science electronic databases.

Eligibility criteria: Prospective English or German language studies comparing coronary CT with conventional coronary angiography in all patients and providing sufficient data for a patient level analysis.

Results: 120 studies (10,287 patients) were eligible. Studies varied greatly in their approaches to handling non-evaluable findings. We found 26 studies (including 2298 patients) that allowed us to calculate both 2x2 tables and 3x2 tables. Using a bivariate random effects model, we compared the 2x2 table with the 3x2 table, and found significant differences for pooled sensitivity (98.2 (95% confidence interval 96.7 to 99.1) v 92.7 (88.5 to 95.3)), area under the curve (0.99 (0.98 to 1.00) v 0.93 (0.91 to 0.95)), positive likelihood ratio (9.1 (6.2 to 13.3) v 4.4 (3.3 to 6.0)), and negative likelihood ratio (0.02 (0.01 to 0.04) v 0.09 (0.06 to 0.15)); (P<0.05)).

Conclusion: Parameters for diagnostic performance significantly decrease if non-evaluable results are included by a 3x2 table for analysis (intention to diagnose approach). This approach provides a more realistic picture of the clinical potential of diagnostic tests.

Abstrakt (Deutsch):

Die Sechsfeldertafel in Kombination mit einer Intention-to-Diagnose Herangehensweise zur Beurteilung der klinischen Wertigkeit diagnostischer Tests: Metaanalytische Beurteilung von Studien zur CT Koronarangiografie

Zielsetzung: Ziel der Arbeit ist es, zu bestimmen, ob die Benutzung einer Sechsfeldertafel mit einer Intention-to-Diagnose Herangehensweise sich zur transparenten Darstellung und zum Umgang mit nichtbeurteilbaren Ergebnissen bei der Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit eines Testverfahrens besser eignet, als die Benutzung einer "klassischen" Vierfeldertafel.

Studiendesign: Basierend auf einer systematischen Suche nach diagnostischen Genauigkeitsstudien zur CT Koronarangiografie wurden Volltexte relevanter Studien dahingehend untersucht, ob alternativ eine Sechsfeldertafel berechnet werden konnte. Um einen Gesamteffekt zu quantifizieren, wurden die diagnostischen Genauigkeitswerte gemäß einer metaanalytischen Methodik statistisch zusammengefasst (gepoolt).

Datenquellen: Gesucht wurde in den elektronische Datenbanken Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) und ISI Web of Science.

Eignungskriterien: Prospektive Studien in Englisch oder Deutsch, die die CT Koronarangiografie mit der konventionellen Koronarangiografie (beide Verfahren bei allen Patienten durchgeführt) verglichen und adäquate Daten für eine Analyse auf Patientenebene lieferten.

Ergebnisse: 120 Studien (mit 10.287 Patienten) wurden als relevant identifiziert. Die Studien

unterschieden sich stark in ihrer Herangehensweise, mit nichtbeurteilbaren Ergebnissen zu verfahren. Wir fanden 26 Studien (mit 2298 Patienten), für die sowohl eine Vier- als auch eine zusätzliche Sechsfeldertafel berechnet werden konnte. Unter Benutzung eines bivariaten Random Effects Modells verglichen wir die Ergebnisse der Vierfeldertafel mit denen der Sechsfeldertafel und identifizierten statistisch signifikante Unterschiede für die gepoolte Sensitivität ((98,2 (95% Konfidenzintervall (KI) 96,7 bis 99,1) gegenüber 92,7 (88,5 bis 95,3)), die Fläche unter der Kurve (area under the curve) (0,99 (0,98 bis 1,00) gegenüber 0,93 (0,91 bis 0,95)), die positive Likelihood Ratio (9,1 (6,2 bis 13,3) gegenüber 4,4 (3,3 bis 6,0)) und die Negative Likelihood Ratio (0,02 (0,01 bis 0,04) gegenüber 0,09 (0,06 bis 0,15); ($p < 0,05$)).

Schlussfolgerung: Die Parameter der diagnostischen Wertigkeit nehmen signifikant ab, wenn nichtbeurteilbare Ergebnisse aus der Sechsfeldertafel mit in die Analyse einfließen (Intention-to-Diagnose Herangehensweise). Diese Herangehensweise liefert ein realistischeres Abbild der klinischen Wertigkeit diagnostischer Tests.

2 Ausführliche Anteilserklärung/eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Georg Schütz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Die Sechsfeldertafel in Kombination mit einer Intention-to-Diagnose Herangehensweise zur Beurteilung der klinischen Wertigkeit diagnostischer Tests: Metaanalytische Beurteilung von Studien zur CT Koronarangiografie

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 26.03.2013

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. BMJ. 2012;345:e6717.

Beitrag im Einzelnen:

PD Dr. Marc Dewey hatte die ursprüngliche Idee für das Manuskript der Publikation. Georg Schütz und Marc Dewey haben zusammen das zugrunde liegende Design der Studie entwickelt und entworfen. Georg Schütz hat die Suchstrategien für die Datenbanksuchen konzipiert, die Datenbanksuchen durchgeführt, die geeigneten Studien identifiziert und diese ausgewertet. Georg Schütz, Marc Dewey und Prof. Peter Schlattmann haben die Analyse und Interpretation der Daten gemeinsam vollzogen. Georg Schütz hat das ursprüngliche Manuskript für die Publikation geschrieben, Marc Dewey und Peter Schlattmann haben dieses kritisch revidiert.

Unterschrift des Doktoranden

3 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP 2011 JCR Science Edition

Journal Summary List [Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories MEDICINE, GENERAL & INTERNAL [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 155) Page 1 of 8

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ^j						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	NEW ENGL J MED	0028-4793	232068	53.298	50.075	11.484	349	7.8	0.66383	21.304
<input type="checkbox"/>	2	LANCET	0140-6736	158906	38.278	33.797	10.576	276	8.9	0.36095	13.611
<input type="checkbox"/>	3	JAMA-J AM MED ASSOC	0098-7484	117668	30.026	29.684	6.927	220	8.8	0.28566	13.111
<input type="checkbox"/>	4	ANN INTERN MED	0003-4819	45683	16.733	17.035	3.538	171	9.4	0.12029	7.912
<input type="checkbox"/>	5	PLOS MED	1549-1277	12574	16.269	15.379	4.357	126	4.1	0.07626	6.300
<input type="checkbox"/>	6	BRIT MED J	0959-535X	74759	14.093	13.511	7.992	261	10.0	0.14402	5.404
<input type="checkbox"/>	7	ARCH INTERN MED	0003-9926	37598	11.462	11.000	3.363	171	7.9	0.10764	4.760
<input type="checkbox"/>	8	CAN MED ASSOC J	0820-3946	11413	8.217	8.311	1.917	133	7.3	0.02947	3.015
<input type="checkbox"/>	9	BMC MED	1741-7015	1835	6.035	5.768	0.825	114	2.9	0.00966	2.106
<input type="checkbox"/>	10	COCHRANE DB SYST REV	1469-493X	29593	5.912	6.309	0.905	620	4.7	0.12170	2.180

Die Arbeit wurde im British Medical Journal (Brit Med J) publiziert (aktueller Impact factor: 14,09, Eigenfaktor: 0,14).
 Sortiert nach Impact Faktoren findet sich das British Medical Journal auf Platz 6 (von 155 Fachzeitschriften) im Fachgebiet "MEDICINE, GENERAL & INTERNAL".

4 Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Die Arbeit ist als Open Access Publikation veröffentlicht worden. Die Originalarbeit lässt sich somit frei verfügbar von der Internetseite des British Medical Journal herunterladen:

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e6717>

5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6 Komplette Publikationsliste

1) Veröffentlichungen

1. Peer-reviewed Originalpublikationen:

Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M.

Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging.

Ann Intern Med. Feb 2 2010;152(3):167-177.

Impact factor (2010): 16,7

Schlattmann P, **Schuetz GM**, Dewey M.

Influence of coronary artery disease prevalence on predictive values of coronary CT angiography: a meta-regression analysis.

Eur Radiol. Sep 2011;21(9):1904-1913.

Impact factor (2011): 3,2

Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M.

Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies.

BMJ. 2012;345:e6717.

Impact factor (2011): 14,1

Schueler S, Walther S, **Schuetz GM**, Schlattmann P, Dewey M.

Methodological quality of diagnostic accuracy studies on non-invasive coronary CT angiography: influence of QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in systematic reviews) items on sensitivity and specificity.

Eur Radiol. Jan 16 2013.

Impact factor (2011): 3,2

Schuetz GM, Schlattmann P, Achenbach S, Budoff M, Garcia MJ, Roehle R, Pontone G, Meijboom WB, Andreini D, Alkadhi H, Honoris L, Bettencourt N, Hausleiter J, Leschka S, Gerber BL, Meijs MF, Shabestari AA, Sato A, Zimmermann E, Schoepf UJ, Diederichsen A, Halon DA, Mendoza-Rodriguez V, Hamdan A, Norgaard BL, Brodoefel H, Ovrehus KA, Jenkins SM, Halvorsen BA, Rixe J, Sheikh M, Langer C, Martuscelli E, Romagnoli A, Scholte AJ, Marcus RP, Ulimoen GR, Nieman K, Mickley H, Nikolaou K, Tardif JC, Johnson TR, Muraglia S, Chow BJ, Maintz D, Laule M, Dewey M.

Individual patient data meta-analysis for the clinical assessment of coronary computed tomography angiography: protocol of the Collaborative Meta-Analysis of Cardiac CT (CoMe-CCT).

Syst Rev. 2013;2(1):13.

Impact factor: neues Journal - noch nicht vorhanden

2. Editorials

Schuetz GM, Tackmann R, Hamm B, Dewey M.

Qualität diagnostischer Genauigkeitsstudien: QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews).

Fortschr Röntgenstr. 28.10.2010 2010;182(EFirst):939,942.

Tackmann R, **Schuetz G**, Hamm B, Dewey M.

Berichtsqualität diagnostischer klinischer Studien: STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies).

Fortschr Röntgenstr. 30.07.2010 2010;182(08):655,659.

Panner J, **Schuetz GM**, Hamm B, Dewey M.

Eine systematische Anleitung zum Lesen und Interpretieren diagnostischer Genauigkeitsstudien (A systematic guide for reading and interpreting diagnostic accuracy studies).

Fortschr Röntgenstr. 04.10.2011 2011;183(10):909,912.

Schueler S, **Schuetz GM**, Hamm B, Dewey M.

Lesen und Interpretieren von Metaanalysen diagnostischer Genauigkeitsstudien (Reading and interpreting meta-analyses of diagnostic accuracy studies).

Fortschr Röntgenstr. 31.08.2011 2011;183(09):799,803.

Walther S, **Schuetz GM**, Hamm B, Dewey M.

Berichtsqualität systematischer Reviews und Metaanalysen: PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

Fortschr Röntgenstr. 05.12.2011 2011;183(12):1106,1110.

3. Letters to the Editor:

Schlattmann P, **Schuetz GM**, Dewey M.

Wake up and smell the PRISMA, Cochrane, and QUADAS statements.

Radiology. Oct 2011;261(1):325-326; author reply 326-327.

Schueler S, **Schuetz GM**, Dewey M.

The revised QUADAS-2 tool.

Ann Intern Med. Feb 21 2012;156(4):323; author reply 323-324.

2) Eingereichte und angenommene Abstrakts (gehaltene Vorträge)

RSNA 2008, Chicago, Illinois, U.S.A.: Meta-analysis: Noninvasive Coronary Angiography Using Computed Tomography versus Magnetic Resonance Imaging (CODE: SSC04-03)

90. Deutscher Röntgenkongress, Berlin (2009): Beurteilung der Qualität von diagnostischen Genauigkeitsstudien der nicht-invasiven Koronarangiographie mittels Computertomographie (Zweitautor, gehalten in Vertretung von Dr. NM Zacharopoulou)

92. Deutscher Röntgenkongress, Hamburg (2011): Nicht-beurteilbare Ergebnisse in diagnostischen Genauigkeitsstudien: Vermeidung der Überschätzung der Genauigkeit durch Verwendung des intention-to-diagnose Prinzips mit einer Sechsfeldertafel

RSNA 2012, Chicago, Illinois, U.S.A.: A 3-by-2 Table with an Intention-to-Diagnose Approach Avoids Overestimation of Diagnostic Accuracy: A Meta-analytical Evaluation of Noninvasive Coronary CT Angiography Studies (CODE: SSJ12-02)

7 Danksagung

Direkt an der Publikation beteiligt:

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Marc Dewey, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, die großartige Anleitung und die fruchtbare und erfolgreiche Zusammenarbeit danken.

Ebenfalls danke ich Herrn Professor Peter Schlattmann für die statistische Betreuung dieser Arbeit und die erfolgreiche Zusammenarbeit im Allgemeinen.

Weitere Unterstützung:

Dank gilt weiterhin der gesamten Arbeitsgruppe Dewey – gegenseitige Unterstützung sowie konstruktives Feedback sind stets eine Bereicherung.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Christine Germershausen, Studienassistentin, für Ihre unermüdliche Unterstützung bei den verschiedensten Herausforderungen sowie Frau Adriane Napp, Doktorandin, für die gute Zusammenarbeit im Zuge der Erstellung diverser Förderanträge.

Speziell danke ich dem Doktorandenteam "Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen" für die enge und konstruktive Zusammenarbeit an diversen Projekten: Stefan Walther, Sabine Schüler, Maria Coenen, Janine Panner, Robert Haase.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Professor Dr.-Ing. Michael Schütz und Sonja Schütz, sowie meiner Lebenspartnerin, Dr. med. Julia Holst, für die Unterstützung und den Rückhalt, die ich von ihnen erhalten habe.

Unserem Sohn, Frido, danke ich für die ungeahnte Lebensbereicherung durch sein Dasein, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit motiviert hat.